

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta sadrži 10 mg enalaprilmaleata, što odgovara 7,64 mg enalapрила i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Svaka Enap-HL 20 mg/12,5 mg tableta sadrži 20 mg enalaprilmaleata, što odgovara 15,29 mg enalapрила i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	Enap-HL 10 mg/12,5 mg	Enap-HL 20 mg/12,5 mg
laktoza/tableti	123,58 mg	116,05 mg
natrij/tableti	1,4 mg	2,79 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg: okrugle, bijele, ravne tablete, debljine 2,7-3,7 mm, s urezom na jednoj strani i ukošenim rubovima. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Enap-HL 20 mg/12,5 mg: okrugle, bijele, ravne tablete, debljine 2,7-3,1 mm, s urezom na jednoj strani i ukošenim rubovima. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje blage do umjerene hipertenzije u bolesnika u kojih su postignute stabilne vrijednosti krvnog tlaka pojedinačnim djelatnim tvarima primijenjenima u istoj dozi.

(vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.)

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Hipertenzija se nikad ne započinje liječiti kombinacijom lijekova. Doziranje je potrebno odrediti prema iskustvu s primijenjenim dozama enalaprilmaleata. Dozu treba uvijek prilagoditi svakom pojedinom bolesniku.

##### Odrasli

##### *Esencijalna hipertenzija*

Uobičajena doza iznosi jednu tabletu na dan. Prema potrebi, doza se može povisiti na dvije tablete jednom dnevno.

#### *Prethodna diuretska terapija*

Nakon početne doze lijeka može doći do pojave simptomatske hipotenzije, što je vjerojatnije u bolesnika s deplecijom volumena i/ili soli kao rezultat prethodne diuretske terapije. Diuretsku terapiju potrebno je prekinuti 2-3 dana prije početka liječenja tabletama Enap-HL. Prije početka liječenja valja provjeriti rad bubrega.

#### *Doziranje kod insuficijencije bubrega*

Tiazidni diuretici nisu uvijek primjereni za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega; oni su neučinkoviti u osoba s klirensom kreatinina od 30 ml/min ili manje (tj. umjerena i teška insuficijencija bubrega).

U bolesnika s klirensom kreatinina između 30 ml/min i 80 ml/min, liječenje Enapom-HL smije se započeti samo nakon titracije odgovarajućih doza individualnih djelatnih tvari.

#### *Doziranje u starijih bolesnika*

U kliničkim studijama opažena je slična djelotvornost i podnošljivost istodobno primijenjenog enalaprilmaleata i hidroklorotiazida u starijih i mladih hipertenzivnih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i učinkovitost u djece nije utvrđena.

#### Način primjene

Lijek je namijenjen za oralno liječenje.

Tabletu je potrebno progutati cijelu, s malo vode.

Lijek se može uzimati neovisno o obroku.

Bolesnici trebaju steći naviku uzimati lijek redovito, najbolje ujutro, u isti sat.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem u anamnezi (angioedem nakon uzimanja drugih inhibitora konvertaze angiotenzina, nasljedni angioedem ili angioedem iz drugih, neutvrđenih uzroka).
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida.
- Anurija.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min)
- Stenoza bubrežnih arterija.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Istodobna primjena Enapa-HL s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Enapom-HL ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### **Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid**

##### *Hipotenzija i poremećaj ravnoteže elektrolita/tekućine*

Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom. U bolesnika s hipertenzijom koji primaju Enap-HL vjerojatnije je da će se simptomatska hipotenzija javiti u onih bolesnika u kojih je došlo do deplecije (gubitka) volumena, npr. zbog liječenja diureticima, neslane dijete, proljeva ili povraćanja (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U takvih bolesnika potrebno je u odgovarajućim intervalima određivati vrijednosti elektrolita u serumu.

Poseban oprez je potreban i u bolesnika s ishemičkom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi nagli pad krvnog tlaka mogao uzrokovati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Simptomatska hipotenzija uočena je u bolesnika s hipertenzijom i zatajenjem srca, sa ili bez pridruženog poremećaja funkcije bubrega.

Najvjerojatnije je da će se to dogoditi u bolesnika s težim stupnjem zatajenja srca, što se očituje u primjeni visokih doza diuretika petlje, hiponatremiji ili oštećenju funkcije bubrega. U ovih bolesnika liječenje je potrebno započeti pod liječničkim nadzorom i strogo pratiti bolesnike prilikom svake prilagodbe doze enalapрила/hidroklorotiazida. Slična razmatranja mogu se primijeniti i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi pretjerani pad krvnog tlaka mogao rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim događajem.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te, ako je potrebno, treba primati intravensku infuziju uobičajene fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu daljnjih doza, koje se obično mogu davati bez poteškoća jednom kada se krvni tlak povisi nakon ekspanzije volumena.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalni ili niski krvni tlak, uz primjenu enalapрила/hidroklorotiazida javilo se dodatno sniženje krvnoga tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Zatajenje bubrega povezano s enalaprilom zabilježeno je i to većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležućom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežnih arterija. Ako se brzo prepozna i odgovarajuće liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno.

Enap-HL se ne smije primjenjivati u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min i > 30 ml/min) dok titracija enalapрила ne pokaže potrebu za dozom prisutnom u ovoj formulaciji (vidjeti dio 4.2.).

U nekih bolesnika s hipertenzijom, bez vidljive prethodno postojeće bolesti bubrega, koji su uzimali enalapril istodobno s diuretikom, povećale su se vrijednosti ureje i kreatinina u krvi (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Oštećenje funkcije bubrega; Hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.). Ako dođe do toga, potrebno je prekinuti liječenje s Enapom-HL. U ovom slučaju potrebno je posumnjati na podležuću stenozu bubrežne arterije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Renovaskularna hipertenzija u dijelu 4.4.).

#### *Hiperkalemija*

Tijekom liječenja kombinacijom enalapрила i niske doze diuretika ne može se isključiti mogućnost pojave hiperkalemije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Hiperkalemija u dijelu 4.4.).

#### *Litij*

Kombinacija litija s enalaprilom i diureticima općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene.

## **Enalaprilmaleat**

### *Stenoza aorte/hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i svi vazodilatatori, ACE inhibitori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom valvularnog i izlaznog trakta lijevog ventrikula i izbjegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Zatajenje bubrega povezano s enalaprilom zabilježeno je i to većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se brzo prepozna i odgovarajuće liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno (vidjeti dio 4.2. i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.).

### *Renovaskularna hipertenzija*

Kada se ACE inhibitorima liječe bolesnici s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega postoji povećan rizik pojave hipotenzije i insuficijencije bubrega. Gubitak funkcije bubrega može se pojaviti i samo s blagim promjenama koncentracija kreatinina u serumu. U ovih bolesnika liječenje je potrebno započeti uz pažljivi medicinski nadzor, niskim dozama, pažljivim titriranjem i uz praćenje funkcije bubrega.

### *Presadivanje bubrega*

Ne postoji iskustvo vezano uz primjenu enalapрила bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se liječenje enalaprilom ne preporučuje.

### *Bolesnici na hemodijalizi*

Primjena enalapрила nije indicirana u bolesnika kojima je potrebna dijaliza zbog zatajenja bubrega. Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika na dijalizi s visokoprotocnim membranama (npr. AN 69) koji su istodobno uzimali ACE inhibitor. U tih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenziva.

### *Zatajenje jetre*

Liječenje ACE inhibitorima rijetko se povezuje sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze jetre te (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore, u kojih se razvila žutica ili koji imaju izrazito povećane jetrene enzime, moraju prekinuti uzimati ACE inhibitore i biti pod odgovarajućom medicinskom kontrolom (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Hidroklorotiazid, Bolest jetre u dijelu 4.4.).

### *Neutropenija/agranulocitoza*

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore zabilježene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se rijetko javlja u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika. Enalapril je potrebno primjenjivati s izuzetnim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod liječenja imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako već postoji oštećenje funkcije bubrega. Ozbiljne infekcije razvile su se u nekih od ovih bolesnika koji ponekad nisu reagirali na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se enalapril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodički pratiti broj bijelih krvnih stanica, a bolesnike je potrebno uputiti da prijave bilo kakve znakove infekcije.

### *Hiperkalijemija*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalemije obuhvaćaju bolesnike s poremećajem funkcije bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje, osobito dehidraciju, akutnu dekompenzaciju srca, metaboličku acidozu ili istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij (npr.

spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjestke kalija ili nadomjestke soli koji sadrže kalij; ili one bolesnike koji uzimaju druge lijekove vezane uz povećanje razine kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora). Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadržava kalij, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

#### *Bolesnici s dijabetesom*

Bolesnicima s dijabetesom liječenim oralnim antidijabeticima ili inzulinom u kojih se započinje primjena ACE inhibitora potrebno je reći da pažljivo prate znakove hipoglikemije, osobito u prvom mjesecu primjene ove kombinacije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Hidroklorotiazid, Metabolički i endokrini učinci u dijelovima 4.4. i 4.5.).

#### *Preosjetljivost/angioedem*

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana zabilježen je u bolesnika liječenih inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući enalaprilmaleat. Može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. U takvim slučajevima odmah se mora prekinuti uzimanje Enapa-HL te uvesti prikladno praćenje kako bi se osiguralo potpuno uklanjanje simptoma prije otpuštanja bolesnika. Čak i u slučajevima kada je oticanje ograničeno samo na jezik, bez respiratornog distresa, može biti potrebno produljeno pratiti bolesnike, s obzirom da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Vrlo rijetko, prijavljeni su smrtni ishodi zbog angioedema povezanog s edemom grkljana ili jezika. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, postoji vjerojatnost opstrukcije dišnih puteva, osobito u onih s anamnezom operativnog zahvata na dišnim putevima. U slučajevima gdje će zahvaćenost jezika, glotisa ili grkljana vjerojatno uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, odmah se mora primijeniti odgovarajuće liječenje, koje može uključivati supkutanu primjenu otopine epinefrina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih puteva.

U bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore zabilježena je veća incidencija angioedema, u usporedbi s bolesnicima bijele rase. Međutim, općenito se čini da osobe crne rase imaju povećani rizik pojave angioedema.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angioedem koji nije povezan s liječenjem ACE inhibitorima, mogu imati povećan rizik pojave angioedema tijekom primjene ACE inhibitora (također vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (Hymenoptera)*

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (hymenoptera npr. pčela, osa) rijetko su imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove su se reakcije izbjegle privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze*

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko su imali po život opasne anafilaktičke reakcije. Ove su se reakcije izbjegle privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

### *Kašalj*

Uz primjenu ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Svojstveno, kašalj je neproduktivan, trajan i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima potrebno je razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

### *Operativni zahvat/anestezija*

U bolesnika koji su podvrgnuti većim operativnim zahvatima ili anesteziji lijekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril blokira stvaranje angiotenzina II te narušava sposobnost kompenzacije hipotenzije preko sustava renin-angiotenzin. Hipotenzija koja se javlja zbog ovog mehanizma, može se korigirati povećanjem volumena tekućine (vidjeti dio 4.5.).

### *Trudnoća i dojenje*

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđeni sigurnosni profil primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima potrebno je odmah prekinuti te, ako je primjereno, započeti liječenje drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

### *Etničke razlike*

Kao što je to slučaj i s drugim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, čini se da je enalapril manje učinkovit u snižavanju krvnoga tlaka u osoba crne rase, nego u osoba drugih rasa, vjerojatno uslijed veće prevalencije stanja s niskom razinom renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

## **Hidroklorotiazid**

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tiazidi možda nisu odgovarajući diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te nisu učinkoviti pri vrijednostima klirensa kreatinina od 30 ml/min ili manjim (tj. kod umjerenog ili teškog poremećaja funkcije bubrega) (vidjeti dio 4.2. i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.).

Enap-HL ne smije se primjenjivati u bolesnika sa zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq$  80 ml/min) dok titracija pojedinih komponenti ne pokaže potrebu za primjenom doza prisutnih u kombinacijskoj tableti.

### *Bolest jetre*

Tiazide je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolesti jetre budući da male promjene ravnoteže tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalapril maleat, Zatajenje jetre u dijelu 4.4.).

### *Metabolički i endokrini učinci*

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju na glukozu. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Bolesnici s dijabetesom u dijelu 4.4.). Tiazidi mogu sniziti razinu natrija, magnezija i kalija u serumu.

Povišene razine kolesterola i triglicerida mogu biti povezane s liječenjem tiazidnim diureticima, međutim prilikom korištenja doze od 12.5 mg hidroklorotiazida nisu prijavljeni učinci ili su oni bili minimalni.

Dodatno, u kliničkim ispitivanjima sa 6 mg hidroklorotiazida nije zabilježen klinički značajan učinak na razine glukoze, kolesterola, triglicerida, natrija, magnezija i kalija.

U određenih bolesnika, liječenje tiazidima može ubrzati hiperuricemiju i/ili giht. Čini se da je ovaj učinak hiperuricemije ovisan o dozi. Međutim, enalapril može povišiti razinu mokraćne kiseline u urinu i time ublažiti hiperuricemično djelovanje hidroklorotiazida.

Kao i u drugih bolesnika koji primaju diuretike, u odgovarajućim intervalima potrebno je odrediti razine elektrolita u serumu.

Tiazidi (uključujući hidroklorotiazid) mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita (hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremijsku alkalozu). Upozoravajući znakovi poremećaja ravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, somnolencija, nemir, bolovi u mišićima ili grčevi, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalijemija može razviti tijekom primjene tiazidnih diuretika, istodobno liječenje enalaprilom može umanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik pojave hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, bolesnika s brzo diurezom, u bolesnika s nedovoljnim oralnim unosom elektrolita te u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5.).

Hiponatremija se može pojaviti u bolesnika s edemima po vrućem vremenu. Deficit klorida općenito je blag i obično ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati intermitentno i blago povišenje razine kalcija u serumu, bez poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti znak latentnog hiperparatireoidizma. Prije testiranja funkcije paratireoidnih žlijezda potrebno je prekinuti liječenje tiazidima.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijom.

#### *Antidoping test*

Hidroklorotiazid u sastavu ovog lijeka može proizvesti pozitivni analitički rezultat u antidoping testu.

#### *Preosjetljivost*

U bolesnika bez ili s anamnezom alergije ili bronhijalne astme koji primaju tiazide mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti. Kod primjene tiazida zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene.

#### *Nemelanomski rak kože*

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

#### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u

roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Enap-HL i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana nakon primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je prije moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid**

##### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivne učinke enalapрила i hidroklorotiazida. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni tlak.

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

##### *Litij*

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i njegove toksičnosti tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s ACE inhibitorima može dodatno povećati razine litija i rizik od toksičnosti litija.

Primjena lijeka Enap-HL s litijem se ne preporučuje, no ako se kombinacija dokaže neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*

Primjena NSAID-a uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) može smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora i diuretika. Stoga, antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzin II receptora, ACE inhibitora i diuretika može biti umanjen djelovanjem NSAID-a (uključujući selektivne COX-2 inhibitore).

Istodobna primjena NSAID-a (uključujući inhibitore COX-2) s antagonistima angiotenzin II receptora ili ACE inhibitorima ima aditivni učinak na povećanje razine kalija u serumu, što može rezultirati pogoršanjem funkcije bubrega. Ovi učinci su obično reverzibilni. Rijetko može doći do akutnog zatajenja bubrega, osobito u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (kao što su starije osobe ili



bolesnici s deplecijom volumena tekućine, uključujući bolesnike koji se liječe diureticima). Stoga se kombinacija ovih lijekova mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega.

### **Enalaprilmaleat**

#### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih enalaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se enalapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija enalapрила s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. (vidjeti dio 4.4.).

#### *Diuretici (tiazidni ili diuretici petlje)*

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može rezultirati deplecijom volumena i rizikom od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Hipotenzivni učinci se mogu smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli.

#### *Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци*

Istodobna primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može rezultirati daljnjim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

#### *Zlato*

Rijetko su zabilježene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istodobnom terapijom ACE inhibitorom, uključujući enalapril.

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

#### *Alkohol*

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak ACE inhibitora.

#### *Antidijabetici*

Epidemiološke studije ukazuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina, oralnih hipoglikemika) može uzrokovati povećano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi uz rizik pojave hipoglikemije. Ova pojava je vjerojatnija tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

#### *Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici i $\beta$ -blokatori*

Enalapril se može sigurno primjenjivati zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i  $\beta$ -blokatorima.

#### *Sakubitril/valsartan*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Racekadotril, mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin*

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4.).

#### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### **Hidroklorotiazid**

#### *Nedepolarizirajući mišićni relaksansi*

Tiazidni diuretici mogu pojačati odgovor na tubokurarin.

#### *Alkohol, barbiturati, ili opioidni analgetici*

Može doći do potencijacije ortostatske hipotenzije.

#### *Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)*

Primjena antidijabetika i tiazidnih diuretika može zahtijevati prilagodbu doze antidijabetika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

#### *Smole kolestiramina i kolestipola*

Smole anionskih izmjenjivača mogu smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Jednokratne doze smole kolestiramina ili kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz probavnog sustava za do 85, odnosno 43%.

#### *Produljenje QT-intervalu (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)*

Povećan rizik od *torsades de pointes*.

#### *Glikozidi digitalisa*

Hipokalemija može senzibilizirati ili pojačati reakciju srca na toksična djelovanja digitalisa (npr. povećana ventrikularna iritabilnost).

#### *Kortikosteroidi, ACTH*

Istodobna primjena s tiazidnim diureticima rezultira pojačanom deplecijom elektrolita, osobito hipokalemijom.

#### *Zloupotreba kaliuretskih diuretika (npr. furosemda), karbenoksolona ili laksativa*

Hidroklorotiazid može povećati gubitak kalija i/ili magnezija.

#### *Presorni amini (npr. noradrenalin)*

Djelovanje presornih amina može biti smanjeno.

#### *Citostatici (npr. ciklofosamid, metotreksat)*

Tiazidi mogu smanjiti renalno izlučivanje citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### *Trudnoća*

#### ACE inhibitori

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.).  
Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja s ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću mora se primijeniti zamjensko antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti te uključiti zamjensko liječenje, ukoliko je odgovarajuće.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3). Pojavio se oligohidramnion u majke koji vjerojatno predstavlja smanjenu funkciju bubrega u fetusa, te može dovesti do kontrakcija udova, kraniofacijalnih deformacija i hipoplastičnog razvoja pluća.

Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i kostiju lubanje.

Djeca majki koje su uzimale ACE inhibitore, moraju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju te uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez korisnog djelovanja na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim situacijama u kojima se ne može koristiti niti jedno drugo liječenje.

### *Dojenje*

#### Enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci prikazuju vrlo niske koncentracije u majčinom mlijeku (vidjeti dio 5.2.). Iako se čini da ove koncentracije nisu klinički značajne, primjena lijeka Enapa-HL u razdoblju dojenja se ne preporučuje u prijevremeno rođene djece i u prvih nekoliko tjedana nakon porođaja, zbog hipotetskog rizika od kardiovaskularnih i renalnih učinaka te zbog nedostatnog kliničkog iskustva. U slučaju starije novorođenčadi može se razmotriti primjena lijeka Enapa-HL u dojilja, ako je liječenje ovim lijekom neophodno za majku, pri čemu se dijete mora pratiti na nuspojave.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koji uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Ne preporučuje se primjena lijeka Enapa-HL tijekom dojenja. Ako se Enapa-HL koristi tijekom dojenja, doze moraju biti što je niže moguće.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, potrebno je uzeti u obzir da se povremeno mogu pojaviti omaglica i iznemoglost (vidjeti dio 4.8.).

#### 4.8. Nuspojave

Enap-HL se obično dobro tolerira. U kliničkim ispitivanjima nuspojave su obično bile blage i prolazne te najčešće nisu zahtijevale prekid terapije.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkog ispitivanja bile su glavobolja i kašalj. Nuspojave do kojih može doći tijekom liječenja kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida ili pojedinačno svake od djelatnih tvari razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Navedene nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon što je lijek stavljen na tržište. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

##### Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

- nepoznato: nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)±.

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

- manje često: anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku);
- rijetko: neutropenija, smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti.

##### Endokrini poremećaji

- nepoznato: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

- često: hipokalemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperuricemija;
- manje često: hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.), hipomagnezijemija, giht\*\*;
- rijetko: hiperglikemija;
- vrlo rijetko: hiperkalcemija (vidjeti dio 4.4.).

##### Poremećaji živčanog sustava i psihijatrijski poremećaji

- često: glavobolja, depresija, sinkopa, promjena okusa;
- manje često: konfuzija, somnolencija, nesanica, nervoza, parestezije, vertigo, smanjeni libido\*\*;
- rijetko: neobični snovi, poremećaji spavanja, pareza (zbog hipokalemije).

##### Poremećaji oka

- vrlo često: zamagljen vid.
- nepoznato: efuzija žilnice

##### Poremećaji uha i labirinta

- manje često: tinitus.

##### Srčani poremećaji

- često: poremećaji srčanog ritma, angina pectoris, tahikardija;

- manje često: palpitacije, infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Krvožilni poremećaji

- vrlo često: omaglica;
- često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija;
- manje često: crvenilo uz osjećaj vrućine, cerebrovaskularni događaj\*, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.);
- rijetko: Raynaudov fenomen.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

- vrlo često: kašalj;
- često: dispneja;
- manje često: rinoreja, grlobolja i promuklost, bronhospazam/astma;
- rijetko: plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija;
- vrlo rijetko: akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji probavnog sustava

- vrlo često: mučnina;
- često: proljev, bol u abdomenu;
- manje često: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, nadražaj želuca, suha usta, peptički ulkus, flatulencija\*\*.
- rijetko: stomatitis/aftozne ulceracije, glositis
- vrlo rijetko: intestinalni angioedem

#### Poremećaji jetre i žuči

- rijetko: zatajenje jetre, nekroza jetre (može biti fatalna), hepatitis – ili hepatocelularni ili kolestatski, žutica, kolecistitis (osobito u bolesnika s već postojećom kolelitijazom).

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- često: osip (egzantem), preosjetljivost/angioneurotski edem: zabilježeni su angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.);
- manje često: urtikarija, svrbež, znojenje, alopecija;
- rijetko: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kutani eritemski lupus, pemfigus, eritrodermija.
- nepoznato: Prijavljen je skup simptoma koji može uključivati nešto ili sve od sljedećeg: vrućica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, pozitivna ANA, ubrzana sedimentacija eritrocita, leukocitoza i eozinofilija. Mogu se pojaviti osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke manifestacije.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- često: mišićni grčevi†;
- manje često: artralgiya\*\*.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- manje često: bubrežno zatajenje, poremećaji funkcije bubrega, proteinurija;
- rijetko: oligurija, intersticijski nefritis.

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

- manje često: impotencija;
- rijetko: ginekomastija.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- vrlo često: astenija;
- često: bol u prsištu, umor;

- manje često: opće loše stanje, vrućica.

#### Pretrage

- često: hiperkalemija, porast kreatinina u serumu;
- manje često: porast ureje u krvi, hiponatremija;
- rijetko: povećana aktivnost jetrenih enzima, hiperbilirubinemija.

\*stope incidencije mogle su se usporediti s onima zabilježenima u skupini koja je primala placebo ili aktivnim kontrolnim skupinama u kliničkim ispitivanjima.

\*\*primijećeno samo pri dozi hidroklorotiazida od 12,5 mg i 25 mg.

† Učestalost mišićnih grčeva je česta kad se odnosi na doze hidroklorotiazida od 12,5 mg i 25 mg, dok je učestalost događaja manje česta kad se odnosi na doze od 6 mg hidroklorotiazida.

± Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja fiksnom kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Terapiju fiksnom kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida potrebno je prekinuti, a bolesnika pomno pratiti. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja, primjenu aktivnog ugljena i primjenu laksativa u slučaju nedavne ingestije te korekciju dehidracije, poremećaja ravnoteže elektrolita i hipotenzije utemeljenim postupcima.

#### Enalaprilmaleat

Do sada zabilježeni najizraženiji znakovi predoziranja su stupor i izrazita hipotenzija, koja počinje šest sati nakon uzimanja tableta, istodobno s blokadom sustava renin-angiotenzin. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati cirkulacijski šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalaprilmaleata, razine enalaprilata u serumu su 100 odnosno 200 puta veće od onih nakon uzimanja terapijskih doza.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija uobičajene fiziološke otopine. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno postaviti u šok položaj. Ako je dostupno, treba razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminom. Ako je ingestija bila nedavna, poduzmite mjere za uklanjanje enalaprilmaleata (npr. izazivanje povraćanja, ispiranje želuca i primjenu absorbenata i natrijevog sulfata). Enalaprilat se iz opće cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s bradikardijom rezistentnom na liječenje indicirana je primjena srčanog stimulatora (pacemaker). Kontinuirano je potrebno pratiti vitalne znakove, koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

#### Hidroklorotiazid

Najčešći uočeni znakovi i simptomi su oni uzrokovani deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija, hiponatremija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Ako je također primijenjen digitalis, hipokalemija može pojačati aritmije srca.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE-inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA02.

#### Enalaprilmaleat

Enalapril je inhibitor konvertaze angiotenzina. U organizmu se brzo metabolizira u enalaprilat koji je potentan inhibitor konvertaze angiotenzina.

Glavni učinci inhibicije angiotenzinske konvertaze jesu: smanjenje koncentracije angiotenzina II i aldosterona u krvotoku, inhibicija djelovanja tkivnog angiotenzina II, povećano oslobađanje renina, stimuliranje vazodepresornog sustava kalikrein-kinin, inhibicija simpatičkog živčanog sustava te povećano oslobađanje prostaglandina i faktora oslobađanja iz krvožilnog endotela.

Antihipertenzivni učinak i hemodinamički učinci enalapрила su proširivanje rezistentnih krvnih žila i smanjenje cjelokupnog perifernog otpora, što postupno snižava krvni tlak. Frekvencija otkucaja i minutni volumen ostaju pritom obično nepromijenjeni. Enalapril smanjuje venski priljev (preload) i otpor prema istiskivanju (afterload), što rasterećuje klijetku, smanjuje hipertrofiju klijetke, bujanje kolagena i sprječava oštećenje srčanih mišićnih stanica. Zbog smanjenja frekvencije otkucaja i rasterećenja srca (kod kongestivnog srčanog zatajenja) poboljšava se koronarna hemodinamika i smanjuje uporaba kisika u srčanim mišićnim stanicama. Zbog toga se smanjuje sklonost srca prema ishemičkom oštećenju i učestalost opasnih ventrikulskih aritmija.

Enalapril blokira razgradnju bradikininina, potencijalnog vazodepresornog peptida. Međutim, uloga bradikininina u terapijskim učincima enalapрила ostaje nerazjašnjena. Vjeruje se da je mehanizam putem kojeg enalapril snižava krvni tlak, primarno supresija RAAS sustava, koji ima glavnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka, no pokazano je da je enalapril antihipertenziv čak i u hipertenzivnih bolesnika s niskom razinom renina.

Enalapril postiže najveći učinak nakon 6 do 8 sati. Učinak obično traje do 24 sata, stoga je dostatno uzimanje lijeka jedanput na dan.

#### Dvostruka blokada

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenzivni agens koji povećava aktivnost renina u plazmi. Tiazidni

diuretici koče osobito dilucijsku sposobnost bubrega u distalnim tubulima te tako sprječavaju reapsorpciju  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  u tom dijelu nefrona. Na taj način povećavaju izlučivanje natrija, kalija, klora i vode.

Na početku liječenja hidroklorotiazidom se zbog povećanog izlučivanja vode i soli smanjuje volumen tekućine u krvnim žilama, zbog čega se smanjuje i krvni tlak te minutni volumen srca. Odgovor na sniženje tlaka i minutnog volumena je prijelaz tekućine iz intersticija u krvožilje te se zbog toga volumen tekućine u krvnim žilama i minutni volumen normaliziraju nakon 3 do 4 mjeseca. Tijekom daljnjeg liječenja smanjuje se periferni krvožilni otpor i dostiže razina koja je niža nego prije liječenja. Mehanizam te pojave nije do kraja pojašnjen.

Bolesnici s blažom hipertenzijom i normalnim radom bubrega reagiraju na liječenje tiazidima jednako ili čak bolje nego na liječenje diureticima petlje. Do hipotenzivnog odgovora obično dolazi postupno i on nije ovisan o serumskoj koncentraciji lijeka. Do povećanog izlučivanja urina dolazi obično 2 sata nakon uzimanja hidroklorotiazida, najveće je nakon 3 do 4 sata, a učinak traje 6 do 12 sati.

Hipotenzivni učinak pojavljuje se nakon 3 do 4 dana liječenja, a najveći je nakon 3 do 4 tjedna. Nakon prestanka liječenja, antihipertenzivni učinak traje do 7 dana. Umjereno smanjenje unosa soli hranom pojačava djelovanje diuretika i smanjuje rizik hipokalemije. Učestalost nuspojava tijekom liječenja tiazidnim diureticima ovisna je o dozi; stoga se danas blaga i umjerena arterijska hipertenzija liječi manjim dozama tiazidnih diuretika nego prije.

#### Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50\,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.

Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\,000$  mg) (vidjeti i dio 4.4.).

#### Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid

Na početku liječenja hidroklorotiazidom se zbog povećanog izlučivanja vode i soli smanjuje volumen tekućine u krvnim žilama, zbog čega se smanjuju i krvni tlak te minutni volumen srca. Zbog hiponatremije i smanjenog volumena tjelesne tekućine aktivira se renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. Reaktivni porast koncentracija angiotenzina II djelomice zaustavlja sniženje krvnog tlaka do čega bi inače došlo. Tijekom daljnjeg liječenja hipotenzivni se učinak hidroklorotiazida temelji na smanjenju perifernog krvožilnog otpora koji dostiže nižu razinu od one prije liječenja. Posljedica aktiviranja renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava jesu metabolički učinci na elektrolite u plazmi, mokraćnu kiselinu, glukozu i lipide, koji također djelomice poništavaju učinke antihipertenzivnog liječenja. Iako djelotvorno snižavaju krvni tlak, tiazidi ne smanjuju strukturne promjene na srcu i krvožilju. Iako liječenje tiazidima smanjuje učestalost moždane kapi, tiazidi ne sprječavaju nastanak hipertrofije lijeve srčane klijetke i koronarne srčane bolesti. Neka istraživanja pokazuju čak da tiazidni diuretici mogu pogoršati dijastoličnu funkciju klijetke i ishemijsku srčanog mišića te povećati učestalost iznenadne srčane smrti. Enalapril djeluje antihipertenzivno – koči renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, dakle stvaranje angiotenzina II i njegov učinak. Budući da također smanjuje izlučivanje aldosterona, pojačava djelovanje bradikina i oslobađanje prostaglandina, često pokazuje intrinzični diuretski učinak koji može pojačati učinak hidroklorotiazida.

Enalapril smanjuje venski priljev (preload) i otpor prema istiskivanju (afterload), što rasterećuje klijetku, smanjuje hipertrofiju klijetke, bujanje kolagena te sprječava oštećenje srčanih mišićnih stanica. Zbog smanjenja frekvencije otkucaja i rasterećenja srca (pri kongestivnom srčanom zatajenju), poboljšava se koronarna hemodinamika i smanjuje uporaba kisika u srčanim mišićnim stanicama, što također smanjuje sklonost srca prema ishemičkom oštećenju te učestalost opasnih ventrikularnih aritmija. Također povoljno utječe na moždani optok u bolesnika s hipertenzijom i kroničnim srčano-krvožilnim bolestima. Sprječava oštećenje glomerularnog mezangija i razvoj ateroskleroze, čuva i



poboljšava rad bubrega i usporava tijek kroničnih progresivnih bubrežnih bolesti i u bolesnika koji još nemaju hipertenziju.

Već je dugo poznato da je antihipertenzivni učinak inhibitora konvertaze angiotenzina jači u bolesnika s hiponatemijom, hipovolemijom i povećanom serumskom koncentracijom renina, dok učinak diuretika nije ovisan o bolesnikovoj serumskoj koncentraciji renina. Stoga istodobno davanje enalapрила i hidroklorotiazida ima aditivni antihipertenzivni učinak. Pored toga, enalapril sprječava ili oslabljuje metaboličke učinke diuretskog liječenja i djeluje povoljno na strukturne promjene na srcu i krvožilju.

Istodobno davanje inhibitora konvertaze angiotenzina i hidroklorotiazida je dakle, opravdano kada svaki lijek za sebe nije dovoljno djelotvoran. To omogućuje da se manjim dozama enalapрила i hidroklorotiazida postigne bolji učinak liječenja i manje nuspojave. Antihipertenzivni učinak kombinacije obično traje do 24 sata.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Enalaprilmaleat

#### *Apsorpcija*

Enalapril se iz probavnih organa brzo apsorbira. Apsorpcija je 60%-tna i hrana na nju ne utječe. Vršnu koncentraciju u serumu postiže nakon 1 sata, a nakon 4 sata koncentracija naglo pada. U jetri se metabolizira u aktivni lijek enalaprilat. Vršne koncentracije enalaprilata u serumu pojavljuju se 3 do 4 sata nakon oralne doze enalapрила. U ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom, ravnotežne koncentracije enalaprilata u serumu su postignute do četvrtog dana primjene enalapрила.

#### *Distribucija*

Enalaprilat se raspodjeljuje u većinu tkiva u organizmu, najviše u pluća, bubrege i krvne žile, ali nema dokaza da u terapijskim dozama ulazi u mozak. Poluvrijeme raspodjele iznosi 4 sata. Za proteine plazme veže se 50 do 60%. Enalapril i enalaprilat prolaze kroz posteljicu i izlučuju se u mlijeku dojilja.

#### *Biotransformacija*

Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza značajnog metabolizma enalapрила.

#### *Eliminacija*

Ekskrecija enalapрила je prvenstveno renalna. Glavne komponente u urinu su enalaprilat (oko 40% doze) i nepromijenjeni enalapril. Izlučuje se kombinacijom glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Bubrežni klirens enalapрила je 0,005 ml/s (18 l/sat), a enalaprilata 0,00225 do 0,00264 ml/s (8,1 – 9,5 l/h). Izlučivanje se odvija u više faza. Dugo terminalno poluvrijeme izlučivanja upućuje na snažnu povezanost između enalaprilata i konvertaze angiotenzina u serumu. Efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprilata nakon davanja višestrukih doza oralnog enalapril maleata iznosi 11 sati. Poluvrijeme izlučivanja enalaprilata je 35 sati.

Enalaprilat se može ukloniti iz krvotoka hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hemodijalizni klirens enalaprilata je 0,63 do 1,03 ml/s (38 do 62 ml/min), a koncentracija enalaprilata u serumu nakon 4-satne hemodijalize smanjuje se za 45 do 57%.

#### *Dojenje*

Nakon jedne oralne doze od 20 mg u pet žena nakon porođaja, prosječna vršna razina enalapрила u mlijeku iznosila je 1,7 µg/L (u rasponu od 0,54 do 5,9 µg/L), 4 do 6 sati nakon uzimanja doze. Prosječna vršna razina enalaprilata iznosila je 1,7 µg/L (u rasponu od 1,2 do 2,3 µg/L); vršne razine pojavile su se u različito vrijeme tijekom razdoblja od 24 sata. Koristeći podatke vršne razine u mlijeku, procijenjeni maksimalni unos isključivo dojenčadi iznosio bi oko 0,16% majčine doze prilagođene prema težini. Žene koje su uzimale oralni enalapril 10 mg dnevno tijekom 11 mjeseci imale su vršne razine enalapрила u mlijeku 2 µg/L 4 sata nakon uzimanja doze, a vršne razine enalaprilata od 0,75 µg/L oko 9 sati nakon uzimanja doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerenih u mlijeku tijekom razdoblja od 24 sata bila je 1,44 µg/L mlijeka odnosno 0,63 µg/L mlijeka. U jedne majke razine enalaprilata u mlijeku nisu se mogle utvrditi (<0,2 µg/L) 4 sata nakon

jednostruke doze enalapрила od 5 mg, a kod 10 mg u dvije majke; razine enalapрила nisu utvrđene.

### **Hidroklorotiazid**

#### *Apsorpcija*

Hidroklorotiazid se apsorbira uglavnom u duodenumu i gornjem jejunumu. Apsorbira ga se 70%, a apsorpcija se povećava za 10% prilikom unosa hidroklorotiazida s hranom. Najveću koncentraciju u serumu postiže nakon 1,5 do 5 sati.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije je oko 3 l/kg. Na proteine plazme veže se oko 40%. Također se akumulira u eritrocitima, pomoću nepoznatog mehanizma. Hidroklorotiazid učinkovito prolazi placentnu barijeru te se akumulira u plodnoj vodi. Vrijednosti hidroklorotiazida u majčinom mlijeku u ljudi su vrlo niske. Hidroklorotiazid ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

#### *Biotransformacija*

Hidroklorotiazid ostaje uglavnom nemetaboliziran, više od 95% nepromijenjenog hidroklorotiazida se izlučuje u urinu.

#### *Eliminacija*

Ekscrecija je rezultat tubularne sekrecije. Renalni klirens hidroklorotiazida u zdravih ispitanika i bolesnika s hipertenzijom je oko 5,58 ml/s (335 ml/min). Eliminacija je bifazična. Poluvrijeme u plazmi je oko 2,5 sata, a poluvrijeme eliminacije 5,6 do 14,8 sati.

Istodobno davanje enalapрила i hidroklorotiazida ne utječe na bioraspoloživost i farmakokinetiku svakog pojedinog lijeka.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksikološka istraživanja na miševima i štakorima pokazala su manju akutnu toksičnost kombinacije enalapрила i hidroklorotiazida u usporedbi sa samim enalaprilom. Vrijednosti LD<sub>50</sub> u miševa i štakora bile su nakon oralnog davanja kombinacije u omjeru 1:2,5, veće od 5 g/kg. Produljena primjena ove kombinacije uzrokovala je promijenjeni rad bubrega i morfološka oštećenja probavnog trakta.

Ispitivanja reprodukcije toksičnosti na laboratorijskim životinjama pokazala su fetotoksični učinak enalapрила maleata i hidroklorotiazida, primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji. Obzirom na te podatke, čini se da je liječenje hipertenzije kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida u trudnoći opravdano kontraindicirano.

Mutageni učinak kombinacije enalapрила i hidroklorotiazida nije ustanovljen. Budući da enalapril kao i hidroklorotiazid u monoterapiji ne djeluje karcinogeno, moguće je to očekivati i kod kombinacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Natrijev hidrogenkarbonat

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Talk

Magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

*Enap-HL 10 mg/12,5 mg:* 3 godine.

*Enap-HL 20 mg/12,5 mg:* 5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

*Enap-HL 10 mg/12,5 mg:*

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 20 tableta, u kutiji.

*Enap-HL 20 mg/12,5 mg:*

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 20, 30, 60 i 90 tableta, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*Enap-HL 10 mg/12,5 mg:* HR-H-846008475

*Enap-HL 20 mg/12,5 mg:* HR-H-353361877

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

*Enap-HL 10 mg/12,5 mg:* 20. lipnja 1996.

*Enap-HL 20 mg/12,5 mg:* 08. travnja 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja:

*Enap-HL 10 mg/12,5 mg:* 28. lipnja 2016.

*Enap-HL 20 mg/12,5 mg:* 28. lipnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23. prosinca 2021.